

学位論文の要約

Downregulated Caveolin-1 expression in circulating monocytes may contribute to the pathogenesis of psoriasis

(末梢血単球のカベオリン-1 発現低下が乾癬病態に及ぼす影響の検討)

2019 年 3 月

Naoko Takamura

高村 直子

Department of Environmental Immuno-Dermatology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 環境免疫病態皮膚科学

(Doctoral Supervisor : Michiko Aihara, Professor)

(指導教員 : 相原 道子 教授)

学位論文の要約

Downregulated Caveolin-1 expression in circulating monocytes may contribute to the pathogenesis of psoriasis

(末梢血単球のカベオリン-1 発現低下が乾癬病態に及ぼす影響の検討)

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36767-5>

【背景】

カベオリン-1 (Caveolin-1 ; CAV-1) は脂質膜ラフトの一種であるカベオラの構成タンパクであり、カベオラの形成能をもつ。CAV-1 は、アミノ酸配列 82-101 の CAV-1 scaffolding domain (CSD)にて様々なシグナル伝達分子と結合してその活性を抑制することが知られている。乾癬は著明な表皮肥厚と異常な角化を起こす慢性皮膚免疫疾患で、その病態において表皮・免疫細胞間の相互作用が重要な役割を果たしている(Nickoloff and Nestle, 2004)。乾癬において真皮に浸潤した免疫細胞が産生するサイトカインは表皮角化細胞の signal transducer and activator of transcription (STAT) -3 の持続的活性化を引き起こし、表皮細胞は様々なケモカインを産生し更なる免疫細胞の皮膚への遊走につながっている。CAV-1 の乾癬病態への関与については当科の Yamaguchi らが、乾癬患者の病変部表皮では CAV-1 の発現低下が認められることを報告した(Yamaguchi et al., 2015)。さらに CAV-1 の発現低下は Janus kinase (JAK) / STAT 経路の活性増強を引き起こし、炎症性サイトカインの産生増強を介して乾癬の慢性病態へ寄与することを報告している。乾癬の病態形成には表皮細胞のみならず免疫細胞も重要であるが、免疫細胞の CAV-1 発現異常と乾癬病態との関与は不明である。

【目的】

末梢血免疫細胞における CAV-1 発現異常の乾癬病態への関与、さらに CAV-1 が治療標的となり得るかを検討する。

【方法】

乾癬患者末梢血免疫細胞で **CAV-1** の発現異常を認めるかを確認するため、尋常性乾癬患者 20 名、コントロールとして健常人 20 名の末梢血単核球、末梢血顆粒球の **CAV-1** 発現量を定量的 **PCR** 法、ウェスタンブロット法で評価した。さらに単核球においては蛍光二重免疫染色および磁気細胞分離装置 (**MACS**) で細胞を分離後の免疫ブロット法にて **CAV-1** の発現異常を認める細胞の同定を行った。また、生物学的製剤投与が行われていた患者では薬剤投与前後における末梢血単核球 **CAV-1** 発現量の変化を評価した。**CAV-1** の発現異常は主に単球で認めたため、単球のサイトカイン産生能・遊走能に及ぼす影響を **siRNA** 干渉法にて **CAV-1** 発現を低下させた単球とコントロール単球を用いて評価した。それぞれの単球を **LPS** で刺激しサイトカイン発現量を **qPCR** 法、**ELISA** 法にて測定し、さらにこれら単球の **MCP-1** への走化性をケモタキシスアッセイにて比較した。最後に、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスにおいて末梢血単核球の **CAV-1** 発現異常を **qPCR** 法で評価した。さらに、このマウスにカベオリンの機能を補完する **CSD** ペプチドを腹腔内投与することでイミキモドによる乾癬皮疹が抑制されるかを検討した。**CSD** ペプチドの乾癬皮疹抑制効果については、別の乾癬様皮膚炎動物モデルでも成立するかを確認する目的で、**IL-23** 誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスを用いた検討も行った。

【結果】

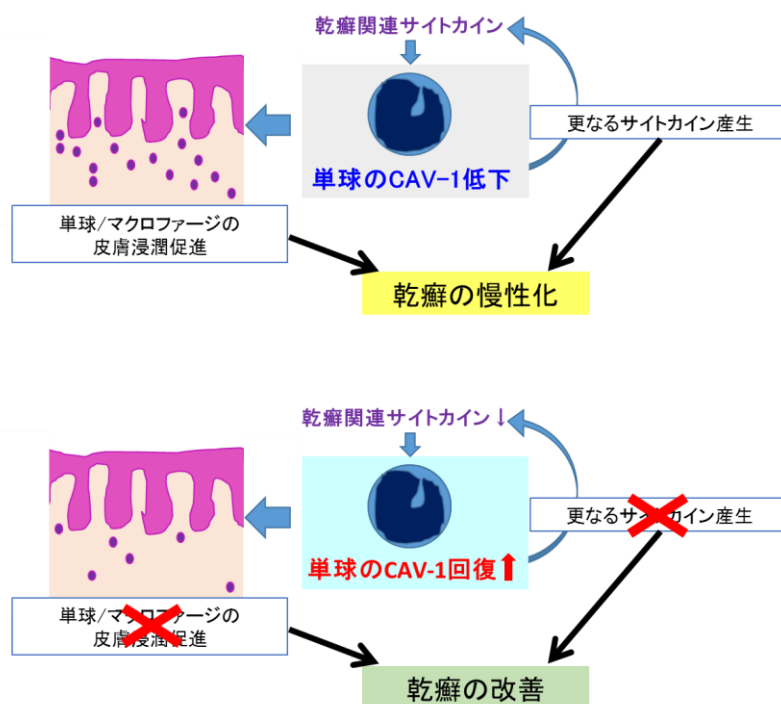
乾癬患者の末梢血単核球における **CAV-1** 発現は健常人と比較して有意に低下しており、その中でも単球で最も顕著な低下が見られた。また、生物学的製剤による治療後の末梢血単核球の **CAV-1** 発現量は治療前と比較して有意に増加した。**CAV-1** 発現抑制単球ではコントロール単球と比較して、**LPS** 刺激による **IL-1 β** 、**IL-6** の産生が増強され、**MCP-1** への遊走能も亢進していた。イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスにおいては末梢血、皮膚浸潤マクロファージでの **CAV-1** 発現が低下していた。**CSD** ペプチドの腹腔内投与は、このモデルにおける表皮の肥厚を抑制、皮膚のマクロファージを始めとする炎症細胞浸潤を抑制し、皮膚の **TNF- α** 、**IL-17A**、**IL-23p19** の発現を抑制した。**IL-23** 誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスにおいても **CSD** ペプチドの腹腔内投与はイミキモドによる表皮肥厚を抑制した。

【考察】

乾癬において **CAV-1** は表皮細胞だけでなく、末梢血免疫細胞、そのなかでも特に単球において低下していることを新たに見出した。末梢血単核球における **CAV-1** 発現は **TNF-**

α , TGF- β , IL-17A の刺激によって抑制されることがこれまでに報告されている．乾癬患者血中ではこれらのサイトカインが増加していることが知られており，その環境が単球の CAV-1 の低下につながった可能性を考えた．それを支持するように TNF- α 阻害薬による治療は末梢血単核球の CAV-1 の発現を有意に回復させている．また，CAV-1 発現を抑制した単球でのサイトカイン産生能や遊走能の増強は，乾癬患者単球の CAV-1 発現低下がサイトカイン産生能や遊走能の増強を介して，直接的に病態形成に関与している可能性を示唆している．イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスへの CSD ペプチドの腹腔内投与によって，皮膚の肥厚と皮膚浸潤マクロファージ数が抑制されたことから，CAV-1 機能回復は単球の皮膚への遊走を抑制し病態の改善につながる可能性が示唆された（図1）．これまでの結果より，CAV-1 は表皮細胞および単球において発現が低下しており，直接的な病態形成に寄与する可能性が示唆されるが，どちらの細胞が主体であるかという点については，それぞれ特異的に CAV-1 を低下させたトランスジェニックマウスを用いた検討が必要である．

図1：単球の CAV-1 低下が乾癬病態に及ぼす影響と CAV-1 回復による乾癬病態の改善の可能性



【結論】

乾癬において末梢血単球の CAV-1 の発現低下は，単球のサイトカイン産生能や皮膚への遊走能を介して病態に関与し，CAV-1 機能の回復は治療標的となる可能性が示唆された．

引用文献

Nickoloff, B. J., and F. O. Nestle. (2004). Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities, *J Clin Invest*, 113: 1664-75.

Yamaguchi, Y., Y. Watanabe, T. Watanabe, N. Komitsu, and M. Aihara. (2015), Decreased Expression of Caveolin-1 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasiform Dermatitis in Mice, *J Invest Dermatol*, 135: 2764-74.

論文目録

I 主論文

Downregulated Caveolin-1 expression in circulating monocytes may contribute to the pathogenesis of psoriasis

Naoko Takamura, Yukie Yamaguchi, Yuko Watanabe, Miho Asami, Noriko Komitsu, Michiko Aihara

Sci Rep. 2019 Jan 15; 9(1):125. doi: 10.1038/s41598-018-36767-5.

II 副論文

なし

III 参考論文

なし